Aus dem Zentralinstitut für
Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Der Einfluß von Amiphenazolhydrochlorid und Naloxon nach Fentanyl auf Schmerzschwelle und Atmung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ARNE DEHLING
aus Karlsruhe

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543907_0037

Aus dem Zentralinstitut für
Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Der Einfluß von Amiphenazolhydrochlorid und Naloxon nach Fentanyl auf Schmerzschwelle und Atmung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ARNE DEHLING
aus Karlsruhe

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Für die Überlassung des Themas danke ich
Herrn Prof.Dr. V. Hempel.

Für die Unterstützung danke ich
Herrn Dr.med. K.F. Baur.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	3
	1) Patienten	3
	2) Meßverfahren	3
	3) Narkosetechnik	4
	4) Pharmakologie der verwendete Pharmaka	5
III.	Ergebnisse und statistische Auswertung	12
	1) 10 Minuten nach Ausleitung	12
	2) 30 Minuten nach Ausleitung	13
	3) 120 Minuten nach Ausleitung	14
IV.	Graphische Darstellung der Ergebnisse	16
V.	Diskussion	20
VI.	Zusammenfassung	29
Anhang:		
	Tabellen	30
	Literaturverzeichnis	38

I. Einleitung

In den letzten Jahren hat die Valium-Kombinationsnarkose (VKN) immer mehr Verbreitung gefunden und damit die klassische Neuroleptanalgesie II (Fentanyl und Dehydrobenzperidol) mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt.Dies ist auf den bedeutend schnelleren Wirkungseintritt, das Fehlen der α-Sympatholyse, wodurch lokal angewandtes Adrenalin voll zur Geltung kommt und somit zu einer deutlichen Blutungsverminderung im Operationsgebiet führt, der muskelrelaxierenden Wirkung, dem Fehlen von psychischen Nachwirkungen wie Benommenheit und Apathie und der retrograden Amnesiewirkung des Diazepam (Valium^{R}) zurückzuführen (5,7,37).
Diazepam hat im Gegensatz zu DHBP keinen anti-emetischen Effekt. Dies kann jedoch aufgrund der vielen Vorteile des Diazepam in Kauf genommen werden. Bei bestimmten Indikationen, z.B. bei Patienten im Schock mit Oligo-Anurie, kann sich jedoch aufgrund der α-Rezeptoren-blokkierenden Wirkung des DHBP die Anwendung der NLA II als günstiger erweisen, weil dadurch die Zentralisation des Kreislaufs durchbrochen wird.

Die Valium-Kombinationsnarkose besitzt einen breiten Indikationsbereich. Sie verursacht keine Veränderung der Leberfunktion und bewirkt eine nur geringfügige und reversible Beeinträchtigung der PAH-und Inulinclearence (4,17). Ein Problem besteht jedoch in der Fentanyl bedingten, biphasischen Atemdepression, die individuell sehr in Stärke und Zeitdauer variieren kann.
So beschreiben Gaveau, Couec und Viars (28) bei einer intravenösen Fentanyldosis von 5 µg/kg KG eine nachweisbare Atemdepression von durchschnittlich 57 Minuten Dauer, Becker et al. (6) bei einer Dosis von $0{,}65 \pm 0{,}05$ mg (4,5 µg/kg KG Einleitungsdosis, 0,75 µg/kg KG Erhaltungsdosis) Fentanyl eine Atemdepression von bis zu

4 Stunden nach letzter Fentanylapplikation. Dabei sehen Becker et al. nach einem pCO_2-Abfall bis 120 Minuten nach letzter Fentanylapplikation 30 Minuten später einen erneuten pCO_2-Gipfel.
Um eine Gefährdung des Patienten zu vermeiden, ergibt sich daraus die Notwendigkeit, der fentanylbedingten Atemdepression entgegenzuwirken. Dies geschieht im allgemeinen durch die Gabe des reinen Opiatantagonisten Naloxon, der im Gegensatz zu den "Agonist-Antagonisten" Levallorphan und Nalorphin keine "intrinsic activity" am Opiatrezeptor besitzt und deshalb auch keine opiatähnlichen Nebenwirkungen entfalten kann. Naloxon ist in Bezug auf die Aufhebung der Atemdepression 6 mal wirksamer als Levallorphan und 30 mal wirksamer als Nalorphin (16,36). Naloxon bewirkt auch eine Antagonisierung der fentanylinduzierten Analgesie, wodurch die Patienten postoperativ wieder relativ schnell Schmerzen verspüren (1,2). Dies ist ein unerwünschter Nebeneffekt, vor allem bei Patienten, die durch schmerzbedingte Unbeweglichkeit zu Komplikationen neigen. Aus diesem Grund versuchten wir mit der Gabe eines Atemanaleptikums die Atemdepression bei unveränderter Analgesie zu beseitigen. Wir benutzten dabei Amiphenazol (Daptazile), das im Gegensatz zu Lobelin un einer Mischung aus Crotethamid und Copropamid (Micoren) nur bei einer Atemdepression wirksam ist und keine Hyperventilation erzeugt. (66,67).

II. Methodik

1) Patienten

Die Untersuchungen erfolgten an 39 klinisch lungengesunden Patienten, die sich einer gynäkologischen, neurochirurgischen oder einer Augen- Operation unterziehen mußten. Es wurden 2 Kollektive gebildet.
Kollektiv I (Amiphenazol) bestand aus 13 männlichen und 7 weiblichen Patienten im Alter von 25 bis 69 Jahren. Ihr Durchschnittsalter betrug 44 Jahre. Ihr Körpergewicht lag bei 60 bis 97 kg, im Mittel bei 72,9 kg. Die Operationsdauer schwankte von 45 bis 270 Minuten und lag durchschnittlich bei 109 Minuten.
Kollektiv II (Naloxon) bestand aus 13 männlichen und 6 weiblichen Patienten im Alter von 22 bis 67 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 48. Ihr Körpergewicht betrug 59 bis 95 kg, im Mittel 76,4 kg. Die Operationsdauer lag bei 45-160 Minuten, durchschnittlich bei 88 Minuten (Tab. 1,2). Die Verteilung erfolgte zufällig.

2) Meßverfahren

Nach der Narkoseeinleitung wurde eine arterielle Kanüle (Angiocath 20 bzw.18 der Firma Deseret, USA) in die Arteria radialis eingelegt. Es wurde ein Dreiwegehahn aufgeschraubt, durch den die Blutgasanalysen entnommen und mehrmals 0,5-1 ml physiologische Kochsalzlösung zum Offenhalten injiziert werden konnten. Kurz vor Operationsende legten wir als Reizelektroden 2 Akupunkturnadeln in die Mitte der Streckseite des anderen Unterarms ca. 6-8 cm proximal des Handgelenks. Die beiden Nadeln hatten zueinander einen Abstand von 1 cm. Die Blutgasanalysen wurden 10, 30 und 120 Minuten nach Ausleitung bei ansprechbaren Patienten durchgeführt. Gleich darauf wur-

de die Schmerzschwelle durch Elektrostimulation mit dem Akupunktur-Universalgerät WQ 10A (zu beziehen über die Firma Cedip, München) bestimmt. Bei einer Frequenz von 20 Hz wurde langsam die Spannung erhöht, bis der Patient angab, Schmerzen im Bereich seines Unterarms zu verspüren. Das Gerät wurde darauf ausgeschaltet und die Messung wiederholt. Bei Differenzen der ersten beiden Messungen wurde eine dritte angefügt und der Mittelwert daraus gebildet. Die entnommenen Blutproben wurden in Eiswasser gekühlt und schnellstmöglichst zur Analyse ins Blutgaslabor gebracht. Die Analysen erfolgten mit dem "Gas Check" der AVL-GmbH Bad Homburg.

3) Narkosetechnik

- Prämedikation

Am Vorabend erhält der Patient entweder 5 mg Nitrazepam (Mogadan^{R}) oder 10 mg Diazepam (Valium^{R}) peroral. Ca. 1/2 Stunde vor Operationsbeginn wurden je nach Körpergröße und -gewicht 1-2 ml Thalamonal und 0,5 mg Atropin intramuskulär verabreicht.

- Einleitung

Während der langsamen i.v.Gabe von 5 bis 15 mg Diazepam atmeten die Patienten über eine Maske ein Gasgemisch von N_2O/O_2 im Verhältnis 3:2 ein. Es wurden dann 0,2 bis 0,5 mg Fentanyl intravenös appliziert. Reagierte der Patient nicht mehr auf Anruf, erfolgte nach der Gabe von 75 bis 100 mg Succinylcholin die endotracheale Intubation. Die Muskelrelaxation erfolgte mit Pancuronium.

- Fortführung

Die Patienten bekamen weiterhin Lachgas und Sauerstoff

im Verhältnis 3:2. Bei Anzeichen nachlassender Analgesie wie Pulsfrequenzsteigerung und Blutdruckanstieg wurde eine Erhaltungsdosis von 0,05-0,1 mg Fentanyl injiziert. Die Muskelrelaxation wurde durch bedarfsweise Gaben von 1 mg Pancuronium aufrecht erhalten. Die Infusionsbehandlung erfolgte mit der Vollelektrolytlösung "Elomel^{R}". Eine standardisierte Fentanylgabe war aus klinischen Gründen natürlich nicht möglich. Es wurde angestrebt, in der letzten halben Stunde der Operation kein Fentanyl mehr zu geben.

- Ausleitung

Ca. 10 Minuten vor Ausleitung wurde dem Kollektiv I 150 mg Amiphenazol i.v. gespritzt, nachdem sich die Herstellerempfehlung (Gabe des Amiphenazols 20-30 Minuten vor Operationsende) als nicht praktikabel erwiesen hatte. Die Naloxonapplikation (0,4 mg i.v.) erfolgte 1 bis 2 Minuten vor Ausleitung. Das Lachgas wurde abgestellt und durch Gabe von Sauerstoff ausgewaschen, um eine Diffusionshypoxie zu vermeiden. Die periphere Muskellähmung durch Pancuronium wurde mit einer Mischung von Neostigmin (Prostigmin^{R}) und Atropin im Verhältnis 2:1 antagonisiert. Nachdem die Patienten zum Atmen aufgefordert worden waren und ausreichend und ausreichende Spontanatmung aufwiesen, erfolgte die Extubation unter Absaugen. Die Neostigminwirkung wurde kontrolliert, indem der Patient den Kopf heben und die Hand des Anästhesisten drücken mußte.

4) Pharmakologie der verwendeten Pharmaka

Diazepam (Valium^{R})

Diazepam ist ein Tranquilizer der Benzodiazepinreihe. Die

Haupteigenschaften dieser Substanz bestehen in einer ausgeprägten Anxiolyse, Sedation, zentralen muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Wirkung (18). Es gewährt einen sicheren neurovegetativen Schutz, senkt die spinalen Reflexe und bewirkt außerdem eine retrograde Amnesie (29, 64). Wirkort ist das limbische System. Nach i.v. Injektion erfolgt ein sehr rascher Wirkungseintritt. Diazepam hat eine sehr lange Halbwertzeit (20 bis 50 Stunden) und kann deshalb leicht kumulieren. Es wird in der Leber abgebaut, wobei aktive Metaboliten, hauptsächlich Demethyldiazepam und Oxazepam, entstehen. Nebenwirkungen sind Benommenheit, Schläfrigkeit und Ataxie; bei älteren, arteriosklerotisch veränderten Patienten können paradoxe Erregungszustände auftreten. Wirkungsverstärkung tritt mit anderen zentral wirksamen Pharmaka wie Neuroleptika, Hypnotika, Analgetika, Narkotika u.a.,außerdem mit Alkohol, ein.
Die Dosierung ist für jeden Patienten individuell verschieden. Als Anfangsdosis werden 5 mg injiziert, dann jeweils 2,5 mg bis zum Verwaschensein der Sprache.

Fentanyl

Fentanyl ist, wie auch Morphin und andere stark wirksame Analgetika, ein Piperidinabkömmling (25,34). Es liegt als aromatisches, tertiäres Amin vor.
Fentanyl soll 300 bis 400 mal stärker als Morphin wirken (55). Seine wichtigsten pharmakologischen Wirkungen bestehen in der Analgesie, der Depression des ZNS, der Atemdepression und der Bradykardie (68). Blutdruckabfälle treten in der Regel nur dann auf, wenn hohe Fentanyldosen rasch injiziert werden (15). Die fentanylbedingte Analgesie kommt durch eine Blockade der Reizübertragung vom Mesenzephalon auf das limbische System zustande. Dies führt zu einer Störung der Schmerzidentifi-

kation, wobei der Reiz nicht mehr als Schmerz erkannt und entsprechend auch nicht mehr als solcher erlebt wird (44). Er wird jedoch weiterhin auf die Hirnrinde projiziert, lokalisiert und als unbestimmbare sensible Qualität, als ein dumpfes Gefühl empfunden. Gleichzeitig kommt es zu einer Hemmung der Reizübertragung auf das aufsteigende, aktivierende retikuläre System (ARS), das in unmittelbarer Nachbarschaft des lateralen Mesenzephalons liegt, wo das Fentanyl angreift. Hierdurch erklärt sich die hypnotische Wirkung des Fentanyls. Im EEG entstehen Frequenzverlangsamungen bis hin zum typischen Delta-Schlafrhythmus (43).

Fentanyl bewirkt eine in Dauer und Intensität sehr unterschiedliche Atemdepression (28,54). Es kommt dabei zu einer Atemfrequenzverlangsamung (8), Bradypnoe bis hin zu einer mehrere Minuten andauernden Apnoe (41). Die Atemdepression ist vorwiegend zentral, d.h. die Atemantwort auf CO_2-Atemreize ist abgeschwächt oder unterbleibt völlig, die CO_2-Reizschwelle ist erhöht. Nach Bock (10) wird die Fentanylbradypnoe auch durch periphere Reflexe hervorgerufen.

Fentanyl besitzt einen sehr raschen Wirkungseintritt (21,25). Zu 10% wird es unverändert im Harn ausgeschieden. Der Rest wird durch oxydative Dealkylierung in der Leber hauptsächlich zu Norfentanyl abgebaut. In der Wirkungsdauer ähnelt Fentanyl am ehesten dem Pethidin (45), seine HWZ beträgt 30 Minuten. Trotz scheinbar schnell abklingender Wirkung kommt es jedoch 120 bis 150 Minuten nach letzter Fentanylapplikation zu einem Rebound der Atemdepression. Dies wird darauf zurückgeführt, daß ein Teil des i.v. zugeführten Fentanyls in den Intestinaltrakt sezerniert wird und dann nach erneuter Resorption im zentralen Kompartiment wieder erscheint (58). Fentanyl kumuliert bei wiederholter Gabe (13,61). Es kann die Ausbildung eines Broncho-bzw.Laryngospasmus induzieren (12,24).

Naloxon

(1-N-allyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon)

Naloxon ist ein Antagonist von Morphin und morphinähnlichen Substanzen (Fentanyl,Pethidin etc.). Es besitzt keine Eigenwirkung wie Analgesie, Atemdepression, Euphorie und erzeugt keine Abhängigkeit (3,20,23). Deshalb wird Naloxon im Gegensatz zu den Agonist- Antagonisten Levallorphon und Nalorphin als reiner Opioidantagonist bezeichnet. Es antagonisiert die morphinbedingte, zentralnervös dämpfende Wirkung und hebt somit die Atemdepression auf. Bei nicht durch Opioide verursachten Atemdepressionen, z.B. nach Barbituratintoxikationen, ist Naloxon wirkungslos.
Der Wirkungseintritt erfolgt nach i.v.-Gabe innerhalb von 30-120 Sekunden, nach intramuskulärer und subkutaner Injektion nach 3 Minuten (14,40). Die Wirkungsdauer nach intravenöser Verabfolgung beträgt ca. 45 Minuten, nach i.m.-Applikation 2 bis 3 Stunden (39,46). Die Plasmahalbwertzeit liegt nach i.v.Verabreichung bei 90 Minuten (22).
Der Abbau verläuft über N-Dealkylierung, Reduktion der 6-Keto-Gruppe und Glucuronidierung in der Leber (56). Die Ausscheidung erfolgt nach Fujimoto (26) in größtenteils metabolisierter Form über die Niere.
Im allgemeinen werden initial 0,2- 0,4 mg Naloxon intravenös und dann nach 30 Minuten dieselbe Dosis intramuskulär verabreicht, um einen Rebound der Atemdepression zu verhindern. Neuerdings wurde auch die fraktionierte intravenöse Applikation ("Titrationsmethode") empfohlen, wobei nach einer Initialdosis von 0,1 mg den Patienten Naloxon in Dosen von 0,05 mg gerade sooft verabfolgt wird, bis die Spontanatmung ausreichend ist, um so eine längere Analgesie zu erreichen (27,33). Gattiker et al.(27) erzielten auch bei einem Kollektiv, bei dem die Titrationsmethode vorgenommen wurde, Schmerzfreiheit in allen Fällen von 4 bis 12 Stunden Dauer, während alle Patienten eines Kontrollkollektivs, denen eine

standartisierte Dosis von 4 mal 0,1 mg Naloxon im Abstand von mindestens 3 Minuten verabfolgt wurde, schon kurz nach der Extubation bis spätestens 2 Stunden später starke Schmerzen verspürten. Dabei traten jedoch bei dem Kollektiv mit Antagonisierung nach der Titrationsmethode arterielle pCO_2-Werte im Mittel von 47,3 ,50,8 und 56,4 mmHg nach 30,60 bzw. 120 Minuten, bei einem mittleren pCO_2 von 42,9 ,43,4 und 44,0 mmHg beim Vergleichskollektiv auf.
Knoche et al. (42) weisen darauf hin, daß fraktionierte Injektionen bzw. Nachinjektionen eher zu einem Anstieg der Atemfrequenz als zu einer Erhöhung der effektiven Ventilation führen.
Als Nebenwirkung von Naloxon können Tachykardie, Schwitzen und Tremor sowie Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Amiphenazol (Daptazile ^{R})

(2,4-Diamino-5-phenyl-thiazolhydrochlorid)

Amiphenazol ist ein zentrales Atemstimulans, das nur bei einer Depression der Atmung wirkt, während bei normaler Atmung keine Wirksamkeit beobachtet wird. Durch Amiphenazol wird demnach eine gedämpfte Atmung auf ein normales Atemminutenvolumengehoben, es entsteht jedoch keine Hyperventilation (52,66). Nach Little (47) kommt es dabei zu einer Ventilationssteigerung durch Atemszugvertiefung, nicht aber zu einem Anstieg der Atemfrequenz.
Amiphenazol ist primär bei einer Depression oder Lähmung des Atemzentrums indiziert. Diese kann durch entzündliche Prozesse im Bereich der Medulla oblongata (Enzephalitis, bulbäre Form einer Poliomyelitis), durch intrakranielle Drucksteigerung mit Kompression der Medulla oblongata

(z.B. bei Gehirntumoren, intrakraniellen Blutungen, Gehirnödem nach Schädeltrauma) oder durch Medikamentenintoxikation (Morphin und seine Derivate, Barbiturate) entstehen. Somit kann es auch zur Beseitigung der Atemdepression nach Neuroleptanalgesie verwendet werden. Dabei wird nach Petrow (53) die analgetische Wirkung des Fentanyls, die bei seinen beobachteten Patienten durchschnittlich 6 Stunden anhielt, nicht beeinträchtigt.
Bieber (9) weist nach, daß die Respiration auch bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit bei gleichzeitiger Ausschöpfung aller Mittel zur Obstruktionsbeseitigung signifikant gebessert wird. Damit widerlegt er die These, daß die Mehrventilation zu frustaner Totraumhyperventilation bzw. zu Totraumvergrößerung führe. Er vermutet dabei einen ähnlichen Effekt wie bei der von Ulmer et al. (62) beschriebene Verbesserung der arteriellen Blutgase nach willkürlicher Atmungsvertiefung bei Patienten mit manifester, primärer Globalinsuffizienz.
Nach Nagorny (50) ist Amiphenazol weiterhin bei Ateminsuffizienz infolge von restriktiven Lungenerkrankungen indiziert. Er weist darauf hin, daß es unter genügend hoher Dosierung von Amiphenazol möglich wird, die Hypoxämie der Patienten durch Sauerstoffinsufflation zu beseitigen. Dies wäre ohne zentrale Atemstimulierung kontraindiziert, da wegen der CO_2-Adaptation des Atemzentrums die Atemsteuerung vorwiegend über die O_2-Chemorezeptoren des Glomus caroticum betrieben wird und bei einer pO_2-Erhöhung der unter diesen Umständen wirksamste Atemantrieb ausgeschaltet würde.
Amiphenazol kann oral und parenteral verabfolgt werden. Der Wirkungseintritt nach i.v.-Applikation beträgt 2-5, die Wirkungsdauer ca. 45-60 Minuten.
Als Nebenwirkungen wurden Tachykardie, Schlaflosigkeit sowie, vorallem bei schneller i.v.-Gabe, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Bei Langzeitmedikation besteht die Gefahr der Knochenmarksdepression.

Succinylbicholin = Suxamethonium (Pantolax ^{R})

Suxamethonium ist ein Muskelrelaxans, das die Erregungsübertragung in der neuromuskulären Endplatte durch Depolarisation verhindert (Depolarisationsblock). Wegen seiner unmittelbar bei intravenöser Applikation einsetzenden und kurzdauernden (dosisabhängig 2-6 Minuten) Relaxation der Skelettmuskulatur wird es zur endotrachealen Intubation verwendet.
Der Abbau erfolgt über unspezifische Cholinesterasen zu Cholin und Bernsteinsäure. Eine relativ häufige Nebenwirkung ist das Auftreten von Urticaria. Außerdem kann es zu Bronchospasmus, Arrhythmien, Tachykardie und Bradykardie kommen.

Pancuronium (Pancuronium 'Organon'^{R})

((3α,17β -Dihydroxy-5α -androstan-2β ,16β -ylen)-
bis(1 methyl-piperidinium)-dibromid- diacetat)

Pancuronium ist ein depolarisationshemmendes Muskelrelaxans, das die neuromuskuläre Übertragung an der motorischen Endplatte blockiert (Stabilisationsblock). Es wirkt etwa 5 mal stärker als d-Tubocurarin. Der Wirkungseintritt nach intravenöser Injektion erfolgt rasch, wobei der volle Effekt schon nach 2 bis 2 1/2 Minuten erreicht wird. Die Wirkungsdauer beträgt ca. 45 Minuten.
Pancuronium kann somit gut zur Aufrechterhaltung der Muskelrelaxation eingesetzt werden. Seine Wirkung ist gut steuerbar, da sie durch Gabe von Cholinesterasehemmern wie z.B. Neostigmin prompt und sicher aufgehoben werden kann.
Eine leicht positiv inotrope Wirkung auf den Kreislauf wird beobachtet (18).

III. Ergebnisse und statistische Auswertung

Verhalten von Schmerzschwelle, pH, pCO_2 und BE nach Amiphenazol- bzw. Naloxongabe
(die Signifikanzprüfung erfolgte nach dem t-Test für unverbundene Stichproben)

1) 10 Minuten nach Ausleitung

a) Schmerzschwelle

Die Schmerzschwelle lag nach Amiphenazol bei 11,1 $\pm$ 2,5 V, nach Naloxon bei 6,9 $\pm$ 2,2 V. Die Meßwerte streuten beim Amiphenazolkollektiv von 5,8 bis 15,8 V, beim Naloxonkollektiv von 3,8 bis 12,8 V. Es ergibt sich mit 10% Irrtumswahrscheinlichkeit eine signifikanta Erhöhung der Schmerzschwelle nach Amiphenazolapplikation.

b) pH

Der Plasma-pH-Wert lag nach Amiphenazol bei 7,32 $\pm$ 0,04, nach Naloxon bei 7,36 $\pm$ 0,04. Beim Amiphenazolkollektiv wurden bei 16 von 20 Patienten pH-Werte unter 7,35 gemessen, während im Naloxonkollektiv nur 7 von 19 einen pH-Wert unter 7,35 aufwiesen. Diese pH-Unterschiede sind mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch signifikant.

c) pCO_2

Beim pCO_2 ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen. Die Werte nach Amiphenazol betrugen 43,7 $\pm$ 8,0 mmHg und lagen somit durchschnittlich höher als nach Naloxon (40,0 $\pm$ 5,2 mmHg). Die Werte streuten hierbei beträchtlich. Sie lagen beim Amiphenazolkollektiv bei 32,3 bis 69,5 mmHg, während beim Naloxonkollektiv Werte von 34,0 bis 57,4 mmHg gemessen wurden.

d) Base - Excess

Nach Amiphenazol fanden sich BE-Werte von -8,9 bis +7,9, durchschnittlich -3,4 mval/l, nach Naloxon Werte von -7,0 bis +9,0, durchschnittlich -2,0 mval/l. Es fand sich keine signifikante Differenz. 70% der Amiphenazol- und 42,1% der Naloxongruppe hatten einen BE, der unter -2,5 mval/l lag.

2) 30 Minuten nach Ausleitung

a) Schmerzschwelle

Die Schmerzschwelle lag nach Amiphenazol nun bei 8,7 $\pm$ 2,1V bei Einzelwerten von 5,8 bis 13,4 V. Nach Naloxon war sie bei 5,6 $\pm$ 1,6 V bei Werten von 3,4 bis 10 V. Das ergab mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit eine signifikante Schmerzschwellenerhöhung nach Amiphenazolgabe.

b) pH

Beim pH erhielten wir nach Amiphenazol mit 7,32 $\pm$ 0,04 und nach Naloxon mit 7,36 $\pm$ 0,04 genau dieselben Werte wie nach 10 Minuten. Die pH-Erniedrigung bei der Amiphenazolgruppe erwies sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als statistisch signifikant.

c) pCO_2

Die pCO_2-Werte unterschieden sich kaum von denen der ersten Messung. Sie lagen nach Amiphenazol bei 43,2 $\pm$ 4,4 mmHg, nach Naloxon bei 39,6 $\pm$ 4,3 mmHg. Die Streuung der einzelnen Werte ging dabei zurück, war jedoch noch mit Werten von 33,3 bis 51,5 mmHg nach Amiphenazol bzw. 29,9 bis 48,8 mmHg nach Naloxon erheblich. Es ließ sich keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen feststellen.

d) Base - Excess

Beim Amiphenazolkollektiv ergab sich ein BE von -3,9 ± 1,9 mval/l, beim Naloxonkollektiv ein BE von - 2,3 ± 2,3 mval/l. In beiden Gruppen bestanden noch große Steuungen; nach Amiphenazol und Naloxon fanden sich BE-Werte von -6,4 bis -0,7 mval/l. Dies ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei 65% der Amiphenazol- und nach 41,2% der Naloxonpatienten traten BE-Werte von unter -2,5 mval/l auf.

3) 120 Minuten nach Ausleitung

a) Schmerzschwelle

Bei der 3. Messung hatten sich die Schmerzschwellen weitgehend angeglichen. Wir fanden beim Amiphenazolkollektiv eine Schwelle von 6,5 ± 1,9 V, beim Naloxonkollektiv eine Schwelle von 5,2 ± 1,3 V. Die niedrigste Messung lag sowohl nach Amiphenazol als auch nach Naloxon bei 3,8 V,die höchste bei 9,4 V bzw. bei 8,8 V.

b) pH

Auch beim pH bestanden nun keine wesentliche Unterschiede mehr. Er lag nach Amiphenazol und nach Naloxon bei 7,36 ± 0,05 bzw. bei 7,35 ± 0,03. Wesentlich erscheint dabei, daß im Gegensatz zu den ersten beiden Messungen, als 80% der Patienten mit Amiphenazolmedikation noch pH-Werte unter 7,35 aufwiesen, dies nur noch für 27,9% zutrifft.

c) pCO_2

Beim pCO_2 fanden sich fast gleiche Messungen für beide Gruppen (Amiphenazol 39,9 ± 5,6 mmHg, Naloxon 40,2 ± 3,4mmHg). Die Werte schwankten nach Amiphenazol von 24,8 bis

45,6 mmHg, nach Naloxon von 32,2 bis 47,9 mmHg. Während bei den ersten Messungen noch je 8 Amiphenazolpatienten einen pCO_2 von über 45 mmHg hatten, so war dies nach 2 Stunden nur noch bei je einem Patienten der Fall. Nach Naloxon wies bei den 3 Messungen nur je ein Patient einen pCO_2 größer als 45 mmHg auf.

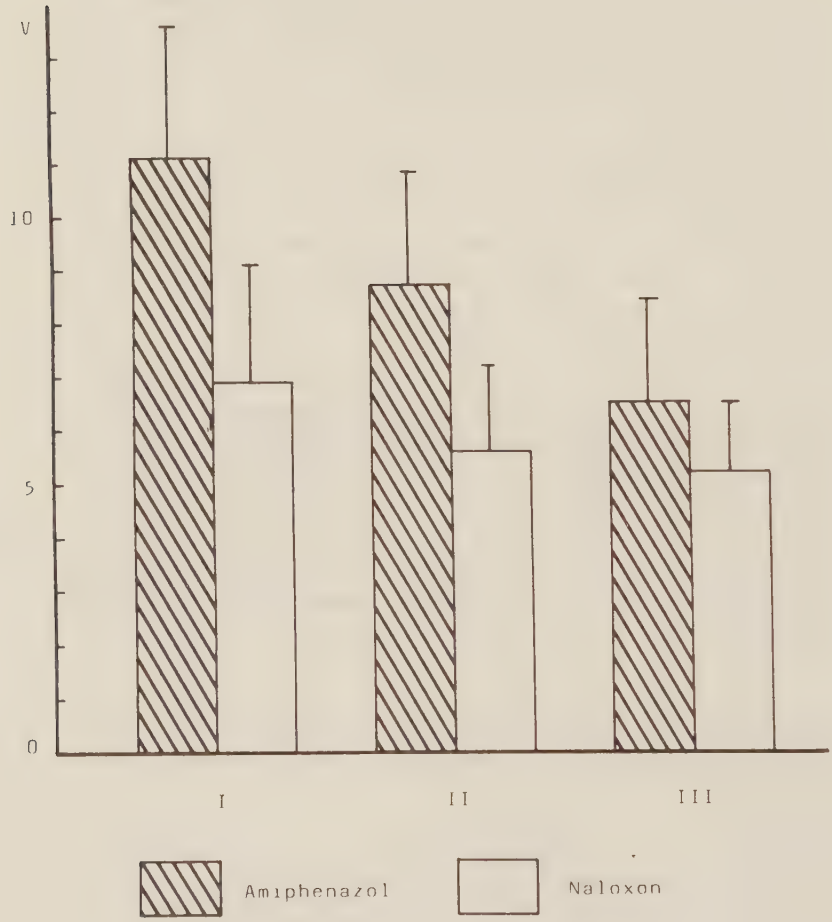
d) Base - Excess

Nach Amiphenazol betrugen die BE-Werte -2,2 $\pm$ 3,3 mval/l, nach Naloxon -2,5 $\pm$ 2,4 mval/l. Es fanden sich wiederum in beiden Gruppen starke Schwankungen; so wurden Werte von -9,1 bis +2,1 mval/l (Amiphenazol) und von -6,1 bis +1,3 mval/l (Naloxon) gemessen.
Nachdem in den beiden ersten Messungen der Prozentsatz an BE-Werten unter -2,5 mval/l nach Amiphenazol größer als nach Naloxon war, bestand dieser Unterschied nach 2 Stunden nicht mehr.

Signifikante Unterschiede erhielten wir somit 10 und 30 Minuten nach der Ausleitung bei der Schmerzschwelle und dem pH.

IV. Graphische Darstellung der Ergebnisse

a) Schmerzschwelle

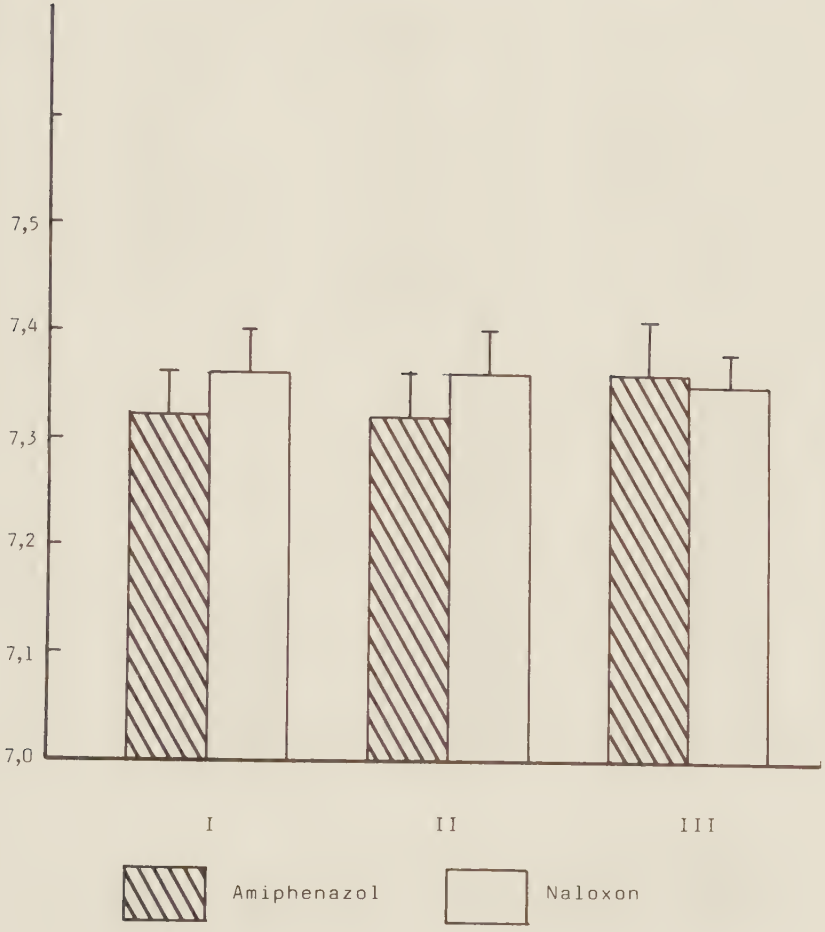


I : 10 Minuten nach Ausleitung

II : 30 Minuten nach Ausleitung

III : 120 Minuten nach Ausleitung

b) pH - Wert

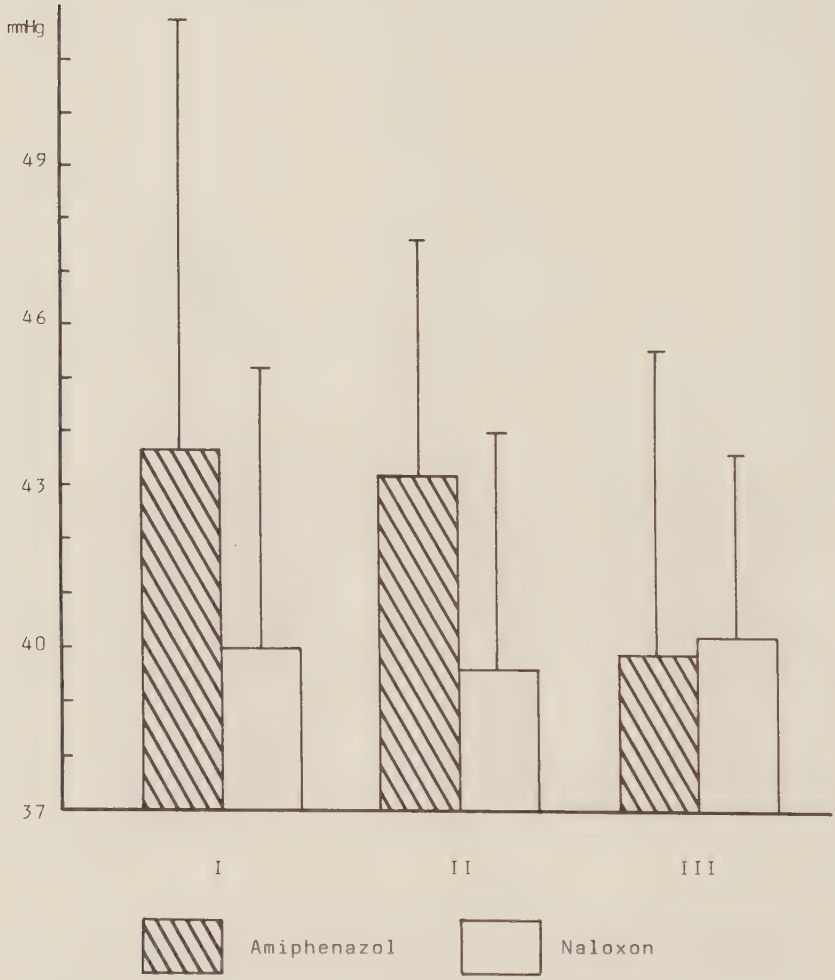


I : 10 Minuten nach Ausleitung

II : 30 Minuten nach Ausleitung

III : 120 Minuten nach Ausleitung

c) arterieller CO_2- Partialdruck

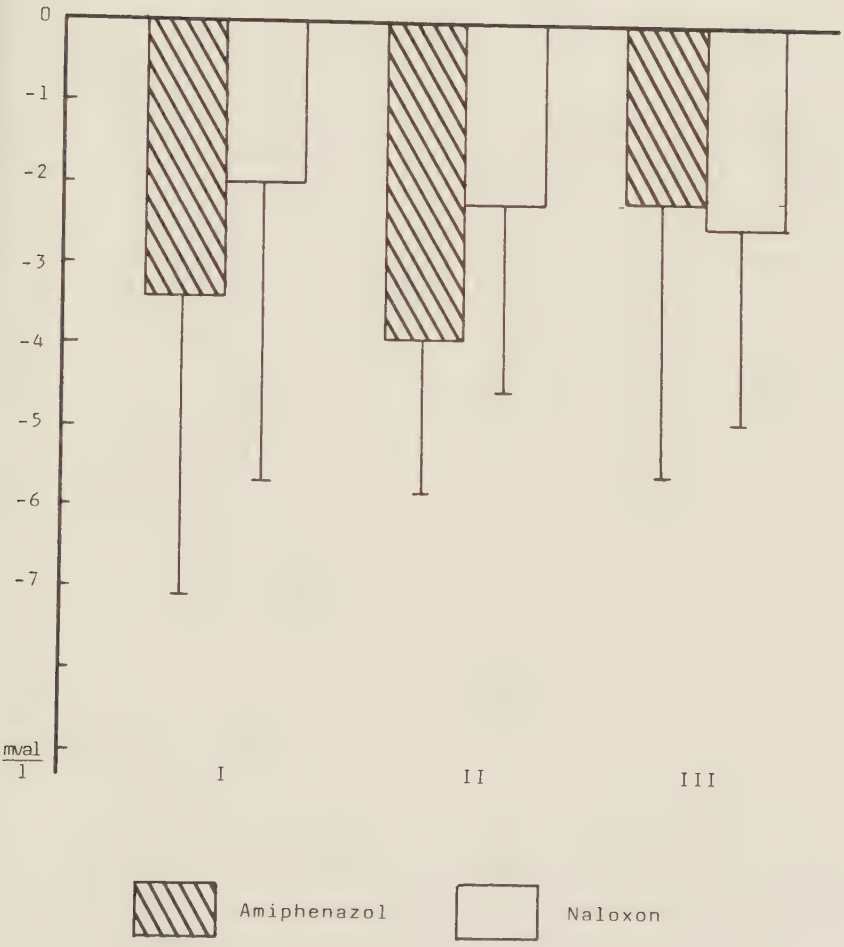


I : 10 Minuten nach Ausleitung

II : 30 Minuten nach Ausleitung

III : 120 Minuten nach Ausleitung

d) Base - Excess



I : 10 Minuten nach Ausleitung

II : 30 Minuten nach Ausleitung

III : 120 Minuten nach Ausleitung

V. Diskussion

1) Vorbemerkungen zur Physiologie des Schmerzes

Das Schmerzempfinden nimmt unter unseren Sinnessystemen eine Sonderstellung ein. Es ist nicht eine spezifische Sinnesleistung wie Hören oder Sehen, sondern ein "psychophysisches Erlebnis" (60). Schmerz hat die Funktion eines Alarmsystems, das Bedrohungen unseres Körpers anzeigt. Er umfaßt eine Kette von Reaktionen von der Schmerzrezeption in der Peripherie bis zur Perzeption, Lokalisation und Wertung in den höchsten Zentren. Man kann dabei vier Funktionsebenen unterscheiden, nämlich den Reizort als Ausgangspunkt afferenter Impulse, Rückenmark bzw. Hirnstamm als Umschaltstation dieser Informationen auf zentrale Haupt- und Nebenbahnen, den Thalamus als Ort der ersten Schmerzperzeption und die Hirnrinde, wo der Schmerz bewußt wahrgenommen wird, d.h. empfunden und auch lokalisiert werden kann (59). Durch Erfahrung wird hier die Schmerzerinnerung gebildet und so eine Wertung des Schmerzes ermöglicht (60).

a) Schmerzrezeption und -weiterleitung

In der Haut befinden sich zwei Arten von Schmerzrezeptoren, nämlich die Mechanorezeptoren, deren Impulse über A-delta-Fasern weitergeleitet werden und die Thermorezeptoren,die die auch durch starken Druck und chemische Substanzen erregt werden können und deren Impulse über C-Fasern weitergeleitet werden (38).
Die A-delta-Fasern unserer Nerven vermitteln rasch wahrnehmbaren, hellen Anteil unseres Schmerzes (Erstschmerz), während die C-Fasern für den verzögert wahrnehmbaren, schlecht lokalisierbaren dumpfen Zweitschmerz verantwortlich sind.
Die nocizeptiven Afferenzen unterliegen bereits im Hinterhorn des Rückenmarks, der ersten sensiblen Schaltstelle

Modifikationen. Dort konvergiert eine relativ große Anzahl afferenter Fasern. Entladungen einzelner Nervenfasern lösen aber nur dann einen zentripetal weitergeleiteten Impuls aus, wenn sie gleichzeitig mit Entladungen anderer Fasern oder in zeitlich rascher Folge auftreten (räumliche bzw. zeitliche Summation). Außer diesen afferenten Impulsen treffen noch absteigende, fördernde oder hemmende Impulse aus den Hintersträngen, der Formatio reticularis und dem Großhirn ein, womit der afferente Zustrom aus den nocizeptiven Fasern bereits auf dieser Ebene modifiziert werden kann (69,70). Die nocizeptiven Afferenzen werden dann über den Tractus spinothalamicus lateralis, der in der Commissura alba auf die Gegenseite kreuzt, im vorderen und seitlichen Quadranten des Rückenmarks zur nächsten wichtigen Station, dem Thalamus, weitergeleitet.
Das laterale spinothalamische System läßt sich in zwei Komponenten unterteilen, in den neo-spinothalamischen und den palaeo-spinothalamischen Trakt, der auch Tractus - spino-reticulo-thalamicus bezeichnet wird (49). Der Tractus neo-spinothalamicus hat die Aufgabe, schmerzhafte Reize in Zeit und Raum zu lokalisieren. Der Tractus palaeo-spinothalamicus projiziert nur zum cortexunabhängigen System im Thalamus. Er ist für das Schmerzgefühl, also die emotional gefärbte, quälende Komponente des Schmerzes verantwortlich (31).

b) Schmerzwahrnehmung

Nach Kubicki (44) ist die Wahrnehmung des Schmerzes ein Komplex mehrerer Teilanalysen eines Reizes. Die wichtigsten Analyseabschnitte sind dabei die Reizlokalisation, die Identifikation des Reizes als Schmerz und das Schmerzerlebnis.
Der Schmerzlokalisation dient die Projektion des über den Tractus spinothalamicus anlaufenden Reizes auf den Gyrus postcentralis. Die Identifikation des Reizes als Schmerz erfolgt entscheidend auf dem Wege über das limbische System.

Das Schmerzerlebnis dagegen ist im wesentlichen an die Einschaltung des Frontalhirns gebunden. Für den Analysenvorgang unspezifisch ist die Reizübertragung auf das aufsteigende aktivierende retikuläre System (ARS), mit der, wie durch jeden anderen Reiz auch, vor allem ein gesteigerter Vigilanzgrad erzielt werden soll. Der Bewußtseinshelligkeit kommt für die Schmerzempfindung eine große Bedeutung zu (25). Verantwortlich für den Grad der Bewußtseinshelligkeit ist die Formatio reticularis, die durch einen ständigen Strom von Impulsen zu den Projektionsfeldern eine Weckwirkung ausübt. So können Tiere, deren ARS, das im rortalen Abschnitt liegt, zerstört wird, auch nicht durch stärkste Reize aufgeweckt werden (21). Wie oben bereits aufgeführt (Kap. II,4), besteht die Wirkungsweise des Fentanyls in einer Blockade der Reizübertragung vom Mesencephalon auf das limbische System, woraus eine Unterbindung der Schmerzidentifikation resultiert, und der Hemmung im Bereich der Formatio retikularis, wodurch die Impulse, die auf retikulo-kortikalen Bahnen fortwährend Weckreize auf die Großhirnrinde exerzieren,reduziert werden. Ohne diese Weckwirkung ist eine adäquate Aufnahme und Verarbeitung der Schmerzreize in den Projektionsfeldern des Großhirns nicht möglich (21).

c) Schmerzschwellenmessung

Da Schmerz nur subjektiv erfahrbar und somit nicht objektiv ist, stellt sich die Quantifizierung von Schmerz ein großes Problem dar. Eine geeignete Methode, die Wirkungsintensität von Analgetika zu bestimmen, besteht in der Messung der Schmerzschwelle (51). Dabei übt man auf einen Körperteil der Versuchsperson einen potentiell schmerzhaften Reiz mit wachsender Intensität aus, bis der Proband Schmerzen angibt. Die Intensität des Reizes wird dann gemessen.
Zwischen diesem experimentell erzeugten und dem durch Krankheit hervorgerufenen pathologischen Schmerz muß je-

doch unterschieden werden, denn der experimentell erzeugte Schmerz ist nur vorübergehend und kann jederzeit gestoppt werden, während der pathologische Schmerz nicht willkürlich beeinflußbar ist und somit stärker empfunden wird (19).
Hardy, Wolff und Goodell (30) fanden keine Korrelation zwischen Schmerzschwelle und Alter und Geschlecht.
Hassler (32) beschrieb bei Frauen durchschnittlich eine etwas niedrigere Schmerzschwelle als bei Männern. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant. Die genannten Untersuchungen decken sich mit denen Notermans (51), der herausfand, daß Faktoren wie Alter, Geschlecht und Tagesschwankungen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Während die Schmerzschwelle bei derselben Versuchsperson annähernd konstant ist, kann die Höhe der Schmerzschwelle bei verschiedenen Individuen variieren (51).

Zur Bestimmung der Schmerzschwelle kann man 4 Hauptmethoden unterscheiden, nämlich Bestimmung durch

- elektrische Reize
- thermische Reize
- mechanische Reize (z.B. Tibiadruckmethode (11))
- andere Reize (z.B. Schmerzverursachung durch Ischämie (57))

Die heute am meisten eingesetzten Untersuchungsmethoden sind die Schmerzschwellenmessung durch Applikation von elektrischen und thermischen Reizen. Beide Verfahren bieten eine ganze Anzahl von Variationsmöglichkeiten. So können bei der elektrischen Reizmethode u.a. die transkutane Elektrostimulation (TCE), bei der Elektroden an die Oberfläche eines beliebigen Körperteils angebracht werden, die Akupunktur- Elektrostimulation, bei der 2 Elektroden in die Subkutis gelegt werden, und die Elektrostimulation der Zahnpulpa angewendet werden.
Bei der thermischen Stimulation bestehen die Reize u.a. in erhitzten Gegenständen oder heißem Wasser oder es wer-

den Stimuli in Form von Bestrahlungshitze (Lichtquellen, Laserstrahlen) zugeführt.
Die thermische Reizmethode bietet den Vorteil, natürlicher und spezifischer als die Elektrostimulation zu sein (63,65). Dafür ist bei der Applikation von elektrischen Reizen die Gefahr einer Gewebsschädigung geringer (51). Deshalb und aus Gründen der Praktikabilität wurde in der vorliegenden Untersuchung die elektrische Reizmethode eingesetzt.

2) Verhalten von Amiphenazol und Naloxon auf die Schmerz-Schwelle

Beide Pharmaka besitzen eine vollkommen andere Wirkung auf die fentanylbedingte Atemdepression. Während Amiphenazol als zentrales Atemstimulans unspezifisch der Atemdepression entgegenwirkt, verdrängt Naloxon das Fentanyl vom Opiatrezeptor und hebt somit spezifisch die fentanylinduzierte Atemdepression auf. Da Opiatrezeptoren für die Analgesie verantwortlich sind, ist zu erwarten, daß nach Antagonisierung Schmerzen eher empfunden werden, als wenn Fentanyl weiter am Rezeptor wirkt (27). Unsere Untersuchungen konnten diese Vermutung bestätigen.
10 bzw. 30 Minuten nach Ausleitung fanden sich signifikant erhöhte Schmerzschwellen bei Therapie der Atemdepression mit Amiphenazol. 2 Stunden nach Ausleitung ließen sich keine signifikanten Unterschiede mehr feststellen, wobei davon ausgegangen werden kann, daß nach dieser Zeit die Fentanylwirkung abgeklungen ist.

3) Verhalten von Amiphenazol und Naloxon auf die Atmung

Zur Klärung der Frage, inwieweit beide Mittel der fentanylbedingten Atemdepression entgegenwirken, führten wir arterielle Blutgasanalysen durch, wobei der pCO_2 als Maß der Atemdepression gewertet wurde. Es ließen sich nach 0,4 mg Naloxon bzw. 150 mg Amiphenazol,intravenös verabreicht, zwar keine signifikanten pCO_2-Differenzen zwischen beiden Gruppen nachweisen, jedoch lagen die durchschnittlichen pCO_2-Werte 10 bzw. 30 Minuten nach Ausleitung beim Amiphenazolkollektiv 3,7 bzw. 3,6 mmHg höher als nach Naloxon. Beim Betrachten der Einzelergebnisse fällt auf, daß nur ein Patient (Nr. N1), dem Naloxon verabreicht wurde, nach 10 Minuten einen pCO_2-Wert über 45,0 mmHg aufwies. 20 Minuten später lag sein pCO_2 wieder im Normbereich.
30 Minuten nach Ausleitung fand sich ebenfalls bei nur einem Patienten (Nr. N18) der Naloxongruppe ein pathologischer pCO_2. Dieser Patient hatte mit 0,141 µg/kg KG einen stark überdurchschnittlichen Fentanylbedarf.

Anders sieht es in der Amiphenazolgruppe aus. Hier hatten 7 der 20 Patienten bei der ersten pCO_2-Analyse Werte über 45 mmHg. 30 Minuten nach Ausleitung lagen von diesen 7 Patienten noch 6 (Nr. A7, A9, A14, A16, A18, A20) im pathologischen Bereich. Nur einer (Pat. Nr. A20) hatte mit 0,132 µg/kg KG eine überdurchschnittliche Fentanyldosis erhalten. Zwei weitere Patienten, deren pCO_2 nach 10 Minuten noch im Normbereich lag, wiesen jetzt ebenfalls erhöhte pCO_2-Werte auf.

Hieraus läßt sich folgen, daß die Antagonisierung der fentanylbedingten Atemdepression mit 150 mg Amiphenazol weniger effektiv ist als mit 0,4 mg Naloxon. Eventuell ließe sich mit einer weiteren Amiphenazoldosis (z.B. nochmalige Gabe von 150 mg Amiphenazol) eine Verbesserung der Situation erreichen; dies bedarf jedoch noch der wissenschaft-

lichen Abklärung. Bei höherer Dosierung spielen die Nebenwirkungen von Amiphenazol eine gewichtigere Rolle. Von anderen Atemanaleptika sind bei der Gabe größerer Dosen zentralnervöse Störungen, insbesondere zerebrale Anfälle, bekannt (13). Das Auftreten dieser Nebenwirkungen wäre bei der Verabreichung größerer Mengen Amiphenazol nicht auszuschließen.

4) Wirkungen von Amiphenazol und Naloxon auf den pH-Wert des Blutes

Beim Amiphenazolkollektiv ist 10 bzw. 30 Minuten nach Ausleitung der Blut-pH signifikant gegenüber dem Naloxonkollektiv erniedrigt. Während nach Amiphenazol je 80% der Patienten bei den beiden ersten Analysen einen Blut-pH unter 7,35 aufweisen, ist dies nach Naloxon nur bei 36,8% bzw. 29,4% der Fall.
Von 16 Patienten der Amiphenazolgruppe mit azidotischem pH handelt es sich bei 10 Patienten um eine reine metabolische Azidose, wobei nur ein Patient (Nr. A12) einen leicht erniedrigten CO_2-Partialdruck im Sinne eines Kompensationsversuchs aufwies.
Vier Patienten (Nr. A7, A14, A16, A18) haben eine kombinierte respiratorische und metabolische Azidose; nur zwei Patienten (Nr. A11, A20) bieten eine reine respiratorische Azidose, wobei ein Patient (Nr. A11) bei einem pCO_2 von 69,5 mmHg einen Basenüberschuß von 7,9 mval/l aufweist, womit er die respiratorische Azidose nur teilweise kompensieren kann.
Alle sieben Patienten mit erniedrigten Blut-pH-Werten der Naloxongruppe haben eine reine metabolische Azidose.
Bei Betrachtung des Base-Excesses fallen zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf,es ergeben sich jedoch durchschnittlich stärkere Basendefizite des Amiphenazolkollektivs gegenüber des Naloxon-

kollektivs. So weisen 10 bzw. 30 Minuten nach Ausleitung 70 bzw. 65% der Amiphenazolgruppe gegenüber 42,1 bzw. 41,2% der Naloxongruppe Basendefizite von größer als 2,5 mval/l auf.
Der erniedrigte pH-Wert der Amiphenazolgruppe erklärt sich aus dem Zusammenwirken des erhöhten Basendefizits mit dem erhöhten pCO_2 nach Amiphenazolgabe.

Bedeutet bei Bewertung aller Befunde das Amiphenazol einen Fortschritt gegenüber Naloxon ?

Die Antagonisierung des Fentanyls durch Naloxon führt zu einer Erniedrigung der Schmerzschwelle. Dieser Effekt ist beim Amiphenazol nicht nachweisbar. Nach Amiphenazol fanden sich durchschnittlich höhere pCO_2-Werte als nach Naloxon.
Ein Patient (Nr. A11) wies mit einem pCO_2 von 69,5 mmHg 10 Minuten nach der Ausleitung einen hochpathologischen Wert auf (eine CO_2-Narkose entsteht bei pCO_2-Werten von über 80-90 mmHg, eine absolute Beatmungsindikation besteht bei einem pCO_2 größer als 55 mmHg). Seine Schmerzschwelle (15,8 V) war ebenfalls hoch. Bei diesem Fall zeigt sich der individuell unterschiedliche Fentanylbedarf; er hatte mit 0,0098 mg/kg KG = 0,104 µg/kg KG min relativ zu viel Fentanyl erhalten.

Aus den Befunden läßt sich folgende praktische Empfehlung herleiten:

1) Antagonisierung des Fentanyleffekts durch Naloxon, wenn nur eine schlechte postoperative Überwachungsmöglichkeit besteht.

2) Gabe von Amiphenazol oder eines anderen unspezifischen Atemanaleptikums, wenn eine gute postoperative Überwachung gewährleistet ist und nur eine geringe Atemdepression vorliegt. Obwohl für andere unspezifische Atemstimulantien keine Untersuchungen auf die Wirkung nach Fentanyl vorliegen, ist aus pharmakologischen

Erwägungen anzunehmen, daß sie sich nicht anders verhalten als Amiphenazol.

3) Beim Vorliegen optimaler Überwachungsmöglichkeiten und guter Spontanatmung des Patienten keine Antagonisierung des Fentanyls.

Ferner empfiehlt sich nach De Castro und Hörig (13) das Legen einer Magensonde zumindest bei längeren Eingriffen, um das in den Intestinaltrakt sezernierte Fentanyl absaugen und somit der Rezirkulation entziehen zu können.

VI. Zusammenfassung

39 klinisch lungengesunden Patienten, die sich einem operativen Eingriff in einer Valium-Kombinationsnarkose unterziehen mussten, wurde kurz vor Ausleitung 150 mg Amiphenazol bzw. 0,4 mg Naloxon intravenös verabreicht, um so der fentanylbedingten Atemdepression entgegenzuwirken.
Zur Messung des Effekts auf die Atmung wurden arterielle Blutgase entnommen, der Einfluß auf die postoperative Analgesie wurde mit Schmerzschwellenmessungen durch Elektrostimulation bestimmt. Die Messungen erfolgten jeweils 10, 30 und 120 Minuten nach Ausleitung.
Es ließen sich zwar keine signifikanten pCO_2-Differenzen zwischen beiden Gruppen feststellen, jedoch lagen die durchschnittlichen pCO_2-Werte während der ersten beiden Messungen beim Amiphenazolkollektiv deutlich höher als nach Naloxon.
Der pH-Wert des Blutes war bei Patienten, die Amiphenazol erhalten hatten, gegenüber der Naloxongruppe signifikant erniedrigt. 120 Minuten nach Ausleitung ließ sich diese Differenz nicht mehr nachweisen.
Die Schmerzschwelle war nach Amiphenazol gegenüber Naloxon signifikant erhöht. Dieser Unterschied bestand bei der 3. Messung nicht mehr.
Der besseren postoperativen Analgesie nach Amiphenazol steht somit die schwächere Antagonisierung der fentanylbedingten Atemdepression als nach Naloxon sowie das gehäufte Auftreten von Azidosen gegenüber.

Patientenkollektiv I (Amiphenazol)

Patienten-nummer	Geschlecht	Alter (J)	Körperge-wicht (kg)	Klinik
A 1	weiblich	36	73	Gynäkologie
A 2	weiblich	50	64	Gynäkologie
A 3	weiblich	27	60	Gynäkologie
A 4	männlich	57	90	Neurochirurgie
A 5	männlich	48	76	Neurochirurgie
A 6	weiblich	43	66	Neurochirurgie
A 7	männlich	49	65	Neurochirurgie
A 8	weiblich	31	70	Neurochirurgie
A 9	männlich	69	74	Ophtalmologie
A 10	männlich	41	97	Ophtalmologie
A 11	männlich	46	61	Ophtalmologie
A 12	männlich	40	76	Ophtalmologie
A 13	weiblich	27	60	Ophtalmologie
A 14	männlich	46	87	Neurochirurgie
A 15	männlich	44	80	Ophtalmologie
A 16	männlich	50	74	Ophtalmologie
A 17	weiblich	56	60	Neurochirurgie
A 18	männlich	69	82	Ophtalmologie
A 19	männlich	25	72	Ophtalmologie
A 20	männlich	25	70	Ophtalmologie

Tabelle 1

Patientenkollektiv II (Naloxon)

Patienten-nummer	Geschlecht	Alter (J)	Körperge-wicht (kg)	Klinik
N 1	männlich	47	73	Neurochirurgie
N 2	weiblich	38	70	Neurochirurgie
N 3	männlich	59	85	Neurochirurgie
N 4	weiblich	37	79	Neurochirurgie
N 5	männlich	45	95	Neurochirurgie
N 6	männlich	50	72	Neurochirurgie
N 7	männlich	36	82	Neurochirurgie
N 8	weiblich	61	52	Ophtalmologie
N 9	männlich	60	85	Ophtalmologie
N 10	weiblich	66	59	Ophtalmologie
N 11	männlich	22	88	Ophtalmologie
N 12	weiblich	48	69	Ophtalmologie
N 13	männlich	49	87	Ophtalmologie
N 14	männlich	50	74	Neurochirurgie
N 15	männlich	45	70	Neurochirurgie
N 16	männlich	27	79	Ophtalmologie
N 17	männlich	65	95	Ophtalmologie
N 18	männlich	46	67	Neurochirurgie
N 19	weiblich	67	70	Ophtalmologie

Tabelle 2

Fentanyldosis Patientenkollektiv I (Amiphenazol)

Patienten-nummer	Op.-dauer (Minuten)	Fentanyl (mg)	mg/kg	µg/kg min.
A 1	220	1,15	0,0158	0,072
A 2	170	0,8	0,0125	0,074
A 3	270	0,75	0,0125	0,046
A 4	60	0,7	0,0078	0,130
A 5	105	0,6	0,0079	0,075
A 6	55	0,4	0,0061	0,110
A 7	85	0,5	0,0077	0,090
A 8	45	0,4	0,0057	0,127
A 9	80	0,5	0,0068	0,084
A 10	95	0,6	0,0062	0,065
A 11	95	0,6	0,0098	0,104
A 12	100	0,6	0,0079	0,079
A 13	100	0,5	0,0083	0,083
A 14	120	1,0	0,0115	0,096
A 15	115	1,0	0,0125	0,109
A 16	70	0,5	0,0068	0,097
A 17	90	0,3	0,0050	0,056
A 18	80	0,6	0,0075	0,094
A 19	160	0,85	0,0118	0,074
A 20	65	0,6	0,0086	0,132
$\bar{x}$	109	0,65	0,0089	0,090

Tabelle 3

Fentanyldosis Patientenkollektiv II (Naloxon)

Patienten-nummer	Op.-dauer (Minuten)	Fentanyl (mg)	mg/kg	µg/kg min
N 1	105	0,7	0,0097	0,092
N 2	160	0,7	0,0100	0,063
N 3	45	0,7	0,0082	0,183
N 4	45	0,6	0,0076	0,169
N 5	85	0,7	0,0074	0,087
N 6	45	0,6	0,0083	0,185
N 7	85	0,7	0,0085	0,100
N 8	50	0,4	0,0077	0,154
N 9	85	0,6	0,0082	0,097
N 10	80	0,5	0,0085	0,106
N 11	100	0,5	0,0057	0,057
N 12	80	0,5	0,0072	0,091
N 13	85	0,7	0,0080	0,095
N 14	125	0,65	0,0088	0,070
N 15	80	0,6	0,0086	0,107
N 16	145	0,5	0,0063	0,044
N 17	105	0,6	0,0063	0,060
N 18	90	0,85	0,0127	0,141
N 19	75	0,7	0,0100	0,133
$\bar{x}$	88	0,62	0,0083	0,107

Tabelle 4

Amiphenazolkollektiv

Schmerzschwellenmessung und arterieller CO_2-Partialdruck

Schmerz (V)				pCO_2 (mmHg)		
Patienten-nummer	1	2	3	1	2	3
A 1	9,8	8,0	5,0	38,0	45,6	--
A 2	10,0	7,6	4,8	42,1	41,9	43,6
A 3	5,8	5,8	3,8	38,8	38,4	37,3
A 4	8,8	7,8	5,4	39,7	40,7	--
A 5	9,4	7,4	5,0	43,3	42,4	43,8
A 6	10,8	8,2	5,8	44,5	41,1	41,2
A 7	10,8	8,8	5,8	48,0	46,3	44,6
A 8	10,8	5,8	3,8	44,1	42,5	43,0
A 9	8,8	6,0	4,8	51,1	50,6	40,2
A 10	15,8	8,8	7,8	43,6	37,7	39,1
A 11	15,8	11,8	8,8	69,5	42,0	42,8
A 12	10,8	8,8	7,4	34,1	46,2	39,4
A 13	10,8	10,8	8,2	37,6	42,1	27,1
A 14	14,8	12,2	8,8	49,0	51,5	45,6
A 15	11,4	8,8	7,8	32,3	33,3	24,8
A 16	10,8	10,2	8,8	47,2	45,2	41,4
A 17	8,8	6,8	5,8	36,6	41,6	37,3
A 18	14,8	13,4	9,4	45,3	45,2	40,4
A 19	10,8	9,4	8,8	39,7	41,3	42,1
A 20	11,8	7,8	4,8	50,2	49,1	44,4
$\bar{x}$ $\pm$ s	11,1 $\pm$ 2,5	8,7 $\pm$ 2,1	6,5 $\pm$ 1,9	43,7 $\pm$ 8,0	43,2 $\pm$ 4,4	39,9 $\pm$ 5,6

Tabelle 5

Naloxonkollektiv

Schmerzschwellenmessung und arterieller CO_2-Partialdruck

	Schmerz (V)			pCO_2 (mmHg)		
Patienten-nummer	1	2	3	1	2	3
N 1	5,8	4,2	3,8	57,5	43,1	42,7
N 2	11,6	4,0	6,2	37,0	38,5	39,2
N 3	5,6	4,0	3,8	40,1	--	40,6
N 4	5,6	5,4	5,6	42,1	--	41,2
N 5	5,8	4,8	3,8	39,6	40,5	44,3
N 6	4,8	3,4	3,8	44,3	42,7	42,2
N 7	3,8	3,4	4,2	40,6	40,8	38,9
N 8	8,2	5,8	5,8	39,2	37,4	37,9
N 9	12,8	10,0	5,8	37,7	40,6	39,1
N 10	5,8	6,8	5,8	36,7	33,7	38,8
N 11	6,2	6,2	5,2	40,4	45,0	47,9
N 12	7,8	7,8	5,8	42,0	40,2	40,6
N 13	5,4	5,8	4,8	37,3	37,9	38,5
N 14	6,2	4,8	3,8	34,9	38,2	--
N 15	6,8	4,8	4,2	34,0	36,2	38,6
N 16	7,4	6,2	4,8	34,0	39,9	40,4
N 17	7,0	6,4	8,8	36,6	29,9	32,3
N 18	7,8	6,6	7,4	42,4	48,8	44,5
N 19	7,4	5,8	4,8	43,0	39,9	36,3
$\bar{x}$	6,9	5,6	5,2	40,0	39,6	40,2
$\pm$ s	$\pm$ 2,2	$\pm$ 1,6	$\pm$ 1,3	$\pm$ 5,2	$\pm$ 4,3	$\pm$ 3,4

Tabelle 6

Amiphenazolkollektiv

ph- Werte und Base-Excess

	pH			Base-Excess		
Patienten-nummer	1	2	3	1	2	3
A 1	7,3o	7,27	--	-7,1	-6,4	--
A 2	7,28	7,31	7,28	-6,3	-4,3	-6,2
A 3	7,27	7,32	7,43	-8,9	-6,1	+2,1
A 4	7,34	7,37	--	-3,5	-1,6	--
A 5	7,34	7,32	7,36	-2,4	-4,1	-0,9
A 6	7,31	7,34	7,40	-3,8	-3,0	+1,3
A 7	7,27	7,28	7,32	-5,5	-5,0	-2,7
A 8	7,32	7,30	7,37	-3,1	-5,4	-0,1
A 9	7,35	7,31	7,36	+1,9	-1,4	-2,7
A 10	7,37	7,40	7,41	+0,3	-0,7	+1,3
A 11	7,32	7,32	7,38	+7,9	-4,3	± 0
A 12	7,34	7,29	7,38	-6,6	-4,5	-1,2
A 13	7,34	7,30	7,35	-4,6	-5,6	-9,1
A 14	7,28	7,29	7,35	-4,5	-2,4	+1,4
A 15	7,42	7,42	7,49	-1,8	-1,3	-1,9
A 16	7,29	7,27	7,28	-4,4	-6,0	-7,1
A 17	7,37	7,35	7,37	-3,4	-2,4	-3,0
A 18	7,28	7,27	7,28	-5,6	-6,1	-7,1
A 19	7,31	7,31	7,34	-5,8	-5,1	-3,1
A 20	7,33	7,31	7,36	± 0	-1,7	± 0
$\bar{x}$ ± s	7,32 ± 0,04	7,32 ±0,04	7,36 ±0,05	-3,4 ±3,7	-3,9 ±1,9	-2,2 ±3,3

Tabelle 7

Naloxonkollektiv

pH-Werte und Base-Excess

	pH			Base-Excess		
Patienten-nummer	1	2	3	1	2	3
N 1	7,38	7,37	7,38	+9,0	+0,7	+1,3
N 2	7,40	7,40	7,37	± 0	+0,6	-0,4
N 3	7,37	--	7,36	-1,9	--	-2,3
N 4	7,33	--	7,31	-3,6	--	-5,2
N 5	7,35	7,35	7,34	-3,3	-2,5	-1,5
N 6	7,39	7,41	7,37	+2,3	+2,8	-0,3
N 7	7,38	7,38	7,40	-0,5	-0,5	+0,4
N 8	7,41	7,38	7,39	+0,5	-2,0	-1,1
N 9	7,40	7,35	7,34	-0,7	-2,8	-3,9
N 10	7,40	7,39	7,39	-1,5	-3,2	-0,9
N 11	7,36	7,35	7,36	-2,0	-0,7	-0,1
N 12	7,29	7,30	7,32	-6,0	-6,0	-4,8
N 13	7,34	7,34	7,34	-5,1	-4,6	-4,4
N 14	7,42	7,40	--	-1,2	-0,5	--
N 15	7,43	7,42	7,39	-0,7	-0,2	-1,1
N 16	7,34	7,33	7,34	-6,3	-4,5	-3,9
N 17	7,33	7,34	7,34	-5,9	-7,9	-7,0
N 18	7,32	7,32	7,31	-4,2	-1,7	-3,9
N 19	7,27	7,29	7,32	-7,0	-6,8	-6,1
$\bar{x}$	7,36	7,36	7,35	-2,0	-2,3	-2,5
± s	±0,04	±0,04	±0,03	±3,7	±2,3	±2,4

Tabelle 8

Literaturverzeichnis

1. ABOUMADI,M.,CHRI,S.P.,YABOUB,J.M. et KESZLER,H.
Etude des efforts de la naloxone sur l'analgesie post-operatoire.
Anesth. Analg. Rean. 33, S.757-62 (1976)

2. ARNER,S. et GORDON,E.
The antagonist effect of naloxone hydrochloride after neuroleptanaesthesia during neurosurgery.
Acta anaesth. scand. 20, S.201-8 (1976)

3. ARONSKI,A. und KÜBLER,A.
Eigene Untersuchungen zur Wirkung von Naloxon.
Anaesthesist 26, S.354-56 (1977)

4. AUBERGER,H.
Neuroleptanalgesie und Nierenfunktion.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung,Bd.18.
Hrsg. M.Gemperle
Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg-New York,
S.76-81 (1966)

5. BALDASSARE,A. und BOCALETTI,R.
Verwendungsmöglichkeiten der Kombination "Diazepam-Fentanyl" für die Neuroleptanalgesie.
Acta Anaesthesiol. 18,2 S.51-61 (1967)

6. BECKER,L.D., PAULSON,B., MILLER,R., SEVERINGHAUS,J. and EGER,E.
Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia.
Anestesiology 44, S.291-96 (1976)

7. BEERHALTER,H., SEIFEN,A. und BEERHALTER,E.
Methoden der Neuroleptanalgesie (NLA) in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde unter spezieller Berücksichtigung der Valium-Kombinationsnarkose.
Anaesthesist 11, S.361-64 (1964)

8. BENZER,H.,BRUNNER,J., LEMPERT,J. und MUHAR,F.
Neuroleptanalgesie und Atmung.
Atemmechanische und blutgasanalytische Untersuchungen.
Anaesthesist 16, S.189-98 (1967)

9. BIEBER,R.J.
Zur Atemstimulation mit Amiphenazol bei Globalinsuffizienz bei chronischer obstruktiver Lungenkrankheit.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26,5 S.928-31 (1976)

10. BOCK,K.H.
Der Einfluß moderner Anästhetika auf die Atmung.
Wehrmed. Monatsschrift 2, S.33-41 (1977)

11. CLUTTON-BROCK,J.
An improved device for measurement of pain threshold.
Anesthesia 19, S.593 (1964)

12. CORSSEN,G., DOMINO,E.F. and SWELT,R.B.
Anesth. Analg. Curr. Res. 48, S.748 (1964)

13. DE CASTRO,J. und HÖRIG,CH.
Die Pharmakokinetik von Fentanyl und deren Konsequenzen für Atemdepression und Remorphinisierung bei der analgetischen Anästhesie.
Anästhesiologie und Intensivmedizin 7, S.190-98 (1981)

14. DE CASTRO,J. et MUNDELER,P.
Antimorphiniques et anesthesie analgesique sequentielle.
Ars Medica 2, S.138-47 (1975)

15. DICK,W.
Möglichkeiten und Probleme der postoperativen Schmerzbekämpfung.
Anästhesiologie und Intensivmedizin 2, S.38-44 (1981)

16. DICK,W., MILEWSKI,P., KNOCHE,E. und TRAUB,E.
Zur klinischen Anwendung von Naloxon nach Kurznarkosen mit Opiatanalgetika.
Anästhesist 27, S.272-79 (1978)

17. DOENICKE,A.
Vergleichende Serumcholinesteraseaktivitätsbestimmungen nach Barbituratnarkosen und Neuroleptanalgesie.
In: Die Neuroleptanalgesie
Anästhesiologie und Wiederbelebung.Hrsg.W.F.Henschel
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York,
S.131-37 (1966)

18. DUDZIAK,R.
Lehrbuch der Anästhesiologie.
Schattauer Stuttgart (1980)

19. ENGINEER,S.
Untersuchungen über die Möglichkeiten zur Quantifizierung von ischämischem Schmerz.
In: Schmerz - Grundlagen,Pharmakologie,Therapie.
Hrsg. R.Janzen
Thieme Stuttgart, S.36-41 (1972)

20. EVANS,J.M., HOGG,M., LUNN,J.N. and ROSEN,N.
A comparative study of the narcotic agonist activity of naloxone and levallorphan.
Anesthesia 29, S.721-27 (1974)

21. FAHLE,W., SCHÄDLICH,M., MORGNER,CH. und PROTZMANN,TH.
Chemische und pharmakologische Aspekte der Neuroleptanalgesie.
Das deutsche Gesundheitswesen 29 (22), S.1043-48 (1974)

22. FISHMAN,J.
Disposition of naloxone in normal and narcotic-depandant men.
J.Pharmacol. Exp. Ther. 187, S.575-80 (1973)

23. FOLDES,F.F.
Use of narcotic antagonists during labor and delivery.
In: Bases fondamentales de l'anesthésie et de la réanimation obstéticale.
Libr. Arnette Paris, S.369-77 (1973)

24. FOLDES,F.F., KEPES,E.R., TORDA,TH.A.G., BAILEY,R. and WULFSON,N.L.
Clinical pharmacological studies with fentanyl and droperidol.
Third World Congress of Anesthesiology 2, S.239-47 (1964)

25. FOLDES,F.F., SWERDLOW,M. und SIKER,E.S.
Morphinartige Analgetika und ihre Antagonisten.
Anästhesiologie und Wiederbelebung, Bd.25.
Springer Berlin-Heidelberg-New York (1968)

26. FUJIMOTO,J.M.
Isolation of naloxone-3-glycuronide from human urin.
Proc.soc.exp.boil.med. 133, S.317-19 (1970)

27. GATTIKER,R., DIMAI,W., BERLIN,J. und HOSSLI,G.
Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxon nach hochdosierter Fentanylanästhesie in der Gefäßchirurgie.
Anästhesist 27, S.267-71 (1978)

28. GAVEAU,T., COUEC,J. et VIARS,P.
Effects respiratoires du fentanyl associé au diazépam.
Ann.Anesth.Franc., S.451-57 (1975)

29. HAIDER,W. und TSCHAKALOFF,CH.
Passagere psychische Nachwirkungen bei Langzeitbehandlung des Tetanus mit Diazepam.
Anästhesist 19, S.165-68 (1970)

30. HARDY,J.D., WOLFF,H.G. and GOODELL,H.
Pain sensations and reactions.
Williams and Wilkins, Baltimore (1952)

31. HASSLER,R.
Über die Zweiteilung der Schmerzleitung in die Systeme der Schmerzempfindung und des Schmerzgefühls.
In: Schmerz - Grundlagen,Pharmakologie,Therapie.
Hrsg. R.Janzen.
Thieme Stuttgart, S.105-24 (1972)

32. HASSLER,R.
Die zentralen Systeme des Schmerzes.
Acta neurochir.8, S.353-64 (1960)

33. HEISTERKAMP,D.V. and COHEN,P.J.
The use of naloxone to antagonize large doses of opiates adminstered during nitrons oxide anesthesia.
Anesth.Analg. 53, S.12-18 (1974)

34. HENSCHEL,W.F.
Die Entwicklung der Neuroleptanalgesie bis zu ihrer heutigen Stellung in der Anästhesie.
In: Neuroleptanalgesie.
Anästhesiologie und Wiederbelebung , Bd.9,
Hrsg. W.F.Henschel
Springer Berlin.Heidelberg-New York, S.2-14 (1966)

35. HEWER,A.J.H. and KEELE,C.A.
A method of testing analgesics in man.
Lancet 2, S.683-86 (1948)

36. HUSE,K., HARTUNG,E. und NADJMABADI,M.H.
Wirkungen von Naloxon auf Kreislauf und Atmung nach Neurolept-Anästhesie für neurochirurgische Operationen.
Anästhesist 23, S.493-99 (1974)

37. HUTSCHENREUTER,K. und BEERHALTER,H.
Klinische Erfahrungen mit der Valium-Kombinations-Narkose.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie.
Hrsg. W.F.Henschel, Schattauer Stuttgart, S.179-85 (1970)

38. IGGO,A.
Non-myelinated visceral muscular and cutaneous afferent fibres and pain.
In: C.A.Keele and R.Smith,eds,U.F.A.W.Symp.on Assessement of pain in man and animals.
Livingstone, London, S.74-87 (1962)

39. JSINSKI,R., MARTIN,W.R. and HAERTZEN,C.A.
The human pharmacology and abuse potential of N-allylnoroxymorphone/Naloxone.
J.Pharm.Exp.Ther. 157, S.420-27 (1967)

40. KERSCH,E.S.
Narcotic overdosage.
Hosp.Med.10, S.176-78 (1974)

41. KLAUS,P. und FRANICEVIC,N.F.
Anwendung der NLA in der Ophtalmo-Chirurgie.
Klin.Mbl.Augenheilk. 148, S.707-12 (1966)

42. KNOCHE,E., TRAUB,E. und DICK,W.
Zum Verhalten der Blutgase in der postoperativen Phase nach der Applikation von Naloxon.
Anästhesist 26, S.85-93 (1977)

43. KUBICKI,ST., STÖLZL,R., OTTEN,I., HAAS,J.
Exzitatorische und inhibitorische Phänomene am ZNS verursacht durch Fentanyl.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie unter Berücksichtigung methodischer Varianten.
Hrsg. W.F.Henschel, Schattauer Stuttgart,S.21-30 (1970)

44. KUBICKI,ST., STÖLZL,R., HAAS,J.
Auslöschung des Fentanyl-Effektes durch Pentazocine im EEG und somato-sensorisch evoziertem Potential.
In: Postoperative Schmerzbekämpfung.
Hrsg. W.F.Henschel, Schattauer Stuttgart, S.103-10 (1972)

45. LAWIN,P.
Alter Patient und Anästhesie.
Anästhesist 14, S.103-107 (1965)

46. LEFEVRE,J.C. et KURTZ,M.
Pharmacologie de naloxone.
Ann.Anesth.Franc. 19, S.1-9 (1978)

47. LITTLE,G.M.
Die Anwendung von Amiphenazolhydrochlorid bei respiratorischer Insuffizienz.
British Med.J. 27, S.223 (1962)

48. LOERS,F.J.
Klinische Erfahrungen bei der Diazepam-Kominationsnarkose.
Anästh.Prax. 9, S.11-13 (1974)

49. MEHLER,W.R.
Some observations on secondary ascending afferent systems in the central nervous system.
In: Pain.Eds. ,R.S.Knighton and P.R.Dumke.
Little Brown, Boston/Mass., S.11-32 (1964)

50. NAGORNY,S.
Beitrag zur Therapie der dekompensierten Ateminsuffizienz bei chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen.
Praxis der Pneumonologie 24, S.349-56 (1970)

51. NOTERMANS,S.L.H.
Die Algesimetrie und ihre klinische Anwendung.
In: Schmerz- Grundlagen,Pharmakologie,Therapie.
Hrsg.R.Janzen, Thieme Stuttgart, S.41-45 (1972)

52. OECHSLIN,R.J.
Die Anwendung des Daptazol bei respiratorischer Azidose.
Schweiz.Med.Wochenschr.12, S.404/5 (1965)

53. PETROW,N.
Daptazile^{R} (Amiphenazolhydrochlorid) als Atemstimulans im Rahmen der Neuroleptanalgesie.
Anästh.Informationen 12,perimed Erlangen (1976)

54. RITZOW,H.
Über den atemdepressorischen Effekt von Morphin und Fentanyl und seine Beeinflussung durch Morphinantagonisten.
Anästhesist 22, S.425-41 (1973)

55. RÜGHEIMER,E.
Zur Anwendung der NLA bei Operationen mit der Herz-Lungenmaschine.
In: Neuroleptanalgesie - Klinik und Fortschritte.
Hrsg. W.F.Henschel,Schattauer Stuttgart,S.85-93 (1967)

56. SCHMITT.H.
Rapport d'expertise de la naloxone.
Etude pharmalcologique. Lbr.Endo, Paris (1976)

57. SMITH,G.M., EGBERT,L.D., MARKOWITZ,R., MOSTELLER,F. and BEECHER,H.K.
An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourinquet technique.
J.Pharmacol.Exp.Ther.154, S.324-30 (1966)

58. STOECKEL,H., HENGSTMANN,J., SCHÜTTLER,J., LAUVEN,P.
Besonderheiten der Fentanyldisposition. Erklärung für die Wiederkehr der Atemdepression.
Abstract ZAK perimed , Erlangen, S.97-106 (1977)

59. STRUPPLER,A.
Zentralnervöse Verarbeitung und afferente Beeinflussung des Schmerzes.
In: Schmerz - Grundlagen,Pharmakologie,Therapie.
Hrsg. R.Janzen, Thieme Stuttgart, S.125-30 (1972)

60. STRUPPLER,A., HIEDL,P.
Anatomie der schmerzleitenden und schmerzverarbeitenden Systeme des Menschen.
In: Schmerzbehandlung heute.
Hrsg.R.Frey, Fischer Stuttgart-New York, S.1-10 (1977)

61. TAEGER,K.
Pharmakokinetik der Opiate Dolantin,Morphin und Fentanyl.
Anästhesiologie und Intensivmedizin 2, S.28-37 (1981)

62. ULMER,W.T., REIF,E. und WELLER,W.
Die obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Thieme Stuttgart (1974)

63. WALL,P.D.
Physiological mechanisms involved in the production and relief of pain.
In: Recent Advances on Pain.
Hrsg.J.J.Bonica and C.A.Pagni. Thomas,Springfield, S.36-63 (1974)

64. WEDEKIND,L.V., WINKLER,H.
Narkoseführung mit Diazepam in der Alterschirurgie im HNO-Fachgebiet.
Anästhesist 21, S.4-8 (1972)

65. WILLER,J.C., BOUREAU.F., BERNY,J.
Nociceptive flexion reflexes elicited by noxious laser radiant heat in man.
Pain 7, S.15-20 (1979)

66. WITEK,F.
Insuffizienz der Atmung und ihre therapeutische Beeinflussung.
Wiener Med.Wochenschr. 118, S.52-56 (1968)

67. WITEK,F.
Die Therapie der respiratorischen Insuffizienz.
Wiener Med.Wochenschr. 119, S.901-903 (1969)

68. YELNOUSKY,J., KATZ,R., DIETRICH,E.V.
Toxicol.Appl.Pharmacol. 6, S.37-48 (1964)

69. ZIMMERMANN,M.
Physiologische Grundlagen von Nociception,Schmerz und Schmerzbehandlung.
In: Schmerzbehandlung heute.
Hrsg.R.Frey, Fischer Stuttgart-New York,S.11-26 (1977)

70. ZIMMERMANN,M., HANDWERKER,H.O.
Total afferent inflow and dorsalhorn activity upon radiant heat stimulation to the cat's footpad.
Advances in Neurology 4, S.29-34 (1974)

Lebenslauf

Am 2.9.1954 wurde ich, Arne Dehling, als Sohn des technischen Angestellten Otto-Ernst Dehling und seiner Ehefrau Renate, geb. Samwer, in Karlsruhe geboren.
Von 1961 - 1965 besuchte ich die Volksschule Kräherwald in Stuttgart, anschließend das Humboldt-Gymnasium in Ulm, an dem ich am 6.6.1973 das Abitur bestand.
1974 begann ich mein Jurastudium in Tübingen, das ich 1975 abbrach, um in Mons/Belgien zum Wintersemester 1975/76 einen Medizinstudienplatz anzutreten. Nach einem Wechsel an die Universität des Saarlandes zum Wintersemester 1976/77 führte ich ab Sommersemester 1978 das Studium an der Universität Tübingen fort und beschloß es am 28.4.1982 mit der Ärztlichen Prüfung in Ostfildern-Ruit.